

Tilburg University

## Mammacarcinoom bij jonge vrouwen

van der Sangen, M.J.C.; Voogd, A.C.; van de Poll-Franse, L.V.; Tjan-Heijnen, V.C.

*Published in:*  
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

*Publication date:*  
2008

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in Tilburg University Research Portal](#)

*Citation for published version (APA):*  
van der Sangen, M. J. C., Voogd, A. C., van de Poll-Franse, L. V., & Tjan-Heijnen, V. C. (2008).  
Mammacarcinoom bij jonge vrouwen: Epidemiologie en dilemma's in de behandeling. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 152(46), 2495-2500.

### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

# Mammacarcinoom bij jonge vrouwen: epidemiologie en dilemma's in de behandeling

M.J.C.van der Sangen, A.C.Voogd, L.V.van de Poll-Franse en V.C.G.Tjan-Heijnen

Zie ook de artikelen op bl. 2501, 2507 en 2519.

- De incidentie van mammacarcinoom bij vrouwen jonger dan 40 jaar is de afgelopen twee decennia min of meer stabiel, terwijl de sterfte aan mammacarcinoom in deze groep is gedaald.
- Mammacarcinoom heeft bij jonge vrouwen over het algemeen een slechtere prognose dan bij oudere vrouwen.
- Systemische therapie reduceert de locoregionale recidiefkans na mammasparende therapie van ongeveer 2% naar minder dan 1% per jaar.
- Mammasparende therapie lijkt daarom een veilige keuze bij jonge vrouwen bij wie van tevoren al vaststaat dat zij aanvullende systemische behandeling krijgen.
- Ongeveer 80% van de jonge vrouwen met mammacarcinoom krijgt op basis van de huidige behandelrichtlijnen aanvullende systemische behandeling.
- Behandeling met chemotherapie of hormonale therapie heeft als nadeel het risico op onder andere vroegtijdige postmenopauzale klachten, osteoporose en ongewenste infertiliteit.
- Deze specifieke behandelingsgerelateerde toxiciteit bij jonge vrouwen met mammacarcinoom vraagt om begeleiding door deskundigen met affiniteit voor deze problematiek.

Ned Tijdschr Geneesk. 2008;152:2495-500

Als de diagnose 'mammacarcinoom' is gesteld, moeten artsen en patiënte in relatief korte tijd een aantal ingrijpende behandelingskeuzes maken. De indicaties voor en de gevolgen van de behandeling zijn mede afhankelijk van de leeftijd waarop de ziekte zich openbaart. De behandeling van mammacarcinoom bij jonge vrouwen, in het bijzonder degenen jonger dan 40 jaar, gaat gepaard met een aantal specifieke behandeldilemma's. In dit artikel staan wij stil bij een aantal van deze dilemma's, maar eerst geven wij een overzicht van de belangrijkste epidemiologische gegevens van de ziekte.

## EPIDEMIOLOGISCHE GEGEVENS

**Risicofactoren.** De factoren die vooral bij jonge vrouwen in verband zijn gebracht met een verhoogde kans op mammacarcinoom zijn onder andere het hebben van één of meer eerstegraadsfamilielieden bij wie mammacarcinoom op jonge leeftijd is vastgesteld en het hebben van mutaties in het

BRCA1- of BRCA2-gen. Zeldzamer zijn mutaties in de genen betrokken bij het li-fraumeni-syndroom (TP53-gen), het cowden-syndroom (PTEN-gen) of het peutz-jegher-syndroom (LKB1/STK11-gen).<sup>1</sup> Geschat wordt dat ongeveer 10% van de vrouwen bij wie mammacarcinoom vóór het 40e levensjaar wordt vastgesteld, een mutatie heeft in het BRCA1- of het BRCA2-gen.<sup>2</sup> Daarnaast zijn er talrijke andere en veelal nog niet geïdentificeerde mutaties, waaronder die in het CHECK2-gen, die samengaan met een gering tot matig verhoogd risico.

Samen kunnen al deze genen naar schatting 75% van de familiale clustering van mammacarcinoom verklaren.<sup>3</sup>

Een hoger gewicht en een grotere lengte bij de geboorte lijken sterker verband te houden met pre- dan met postmenopauzaal manifest worden van mammacarcinoom. Hierbij verschillen de risico's tussen de hoogste en de laagste kwartielen ongeveer 20%.<sup>4</sup> De ongunstige invloed van deze factoren wordt toegeschreven aan een verhoogde blootstelling aan oestrogenen en groeihormonen in utero.<sup>4-5</sup> Overgewicht tijdens de kinderjaren en vooral overgewicht op jongvolwassen leeftijd lijken te resulteren in een naar schatting 40% verlaagde kans op mammacarcinoom vóór de menopauze.<sup>6</sup> Tijdens en tot 10 jaar na afloop van het gebruik van hormonale anticonceptie is de kans op mammacarcinoom 10-25% verhoogd.<sup>7</sup> Het pre- dan wel postmenopauzaal optreden van mammacarcinoom lijkt niet samen te hangen met zwangerschappen die eindigen door een spontane of geïnduceerde abortus.<sup>8</sup> Voor andere bekende risicofactoren, zoals alcoholgebruik en beperkte lichamelijke activiteit, geldt dat de

Catharina-ziekenhuis, afd. Radiotherapie, Postbus 1350, 5602 ZA Eindhoven.

Hr.drs.M.J.C.van der Sangen, radiotherapeut-oncoloog.

Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht.

Capaciteitsgroep Epidemiologie: hr.dr.A.C.Voogd, epidemioloog.

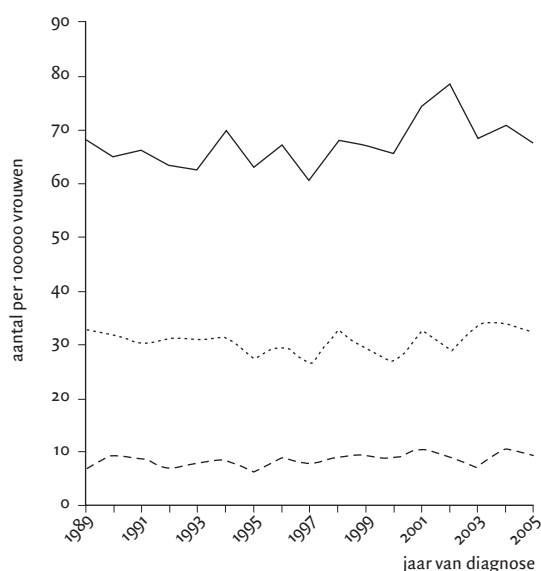
Afd. Interne Geneeskunde, onderafd. Medische Oncologie: mw.prof.dr.

V.C.G.Tjan-Heijnen, internist-oncoloog.

Integraal Kankercentrum Zuid, Eindhoven.

Mw.dr.L.V.van de Poll-Franse, epidemioloog.

Correspondentieadres: hr.drs.M.J.C.van der Sangen (rthmsn@cze.nl).



FIGUUR 1. Incidentie van mammacarcinoom in Nederland: leeftijdsspecifieke trends in de periode 1989-2005: (---) 25-29 jaar; (.....) 30-34 jaar; (—) 35-39 jaar (bron: Nederlandse Kankerregistratie).

mate van risicoverhoging geen samenhang lijkt te vertonen met de leeftijd.

**Incidentie.** Landelijke cijfers van de Nederlandse Kankerregistratie, die beschikbaar zijn vanaf 1989, laten tot en met 2005 geen toename zien van de incidentie van mammacarcinoom bij vrouwen jonger dan 40 jaar (figuur 1).<sup>9</sup> In 1989 werden er 7905 nieuwe gevallen van mammacarcinoom geregistreerd, waarvan 614 (7,7%) bij vrouwen jonger dan 40 jaar. In 2005 bedroeg het aantal nieuwe gevallen 12.171, waarvan 670 (5,5%) bij vrouwen jonger dan 40 jaar.

**Prognose.** De kans dat een vrouw vóór haar 40e levensjaar komt te overlijden aan mammacarcinoom is zeer klein en lijkt in Nederland in de periode 1989-2005 vooral in de leeftijdsgroepen boven de 35 jaar af te nemen (figuur 2). Diverse onderzoeken, onder andere gebaseerd op cijfers van het Integraal Kankercentrum Zuid, tonen aan dat de prognose voor vrouwen met mammacarcinoom wel aanzienlijk slechter is wanneer de diagnose vóór het 40e levensjaar wordt gesteld (figuur 3).<sup>10-11</sup> Dit wordt mede verklaard door de vaak grotere delingssnelheid van de tumoren en het feit dat er op het moment van de diagnose bij veel patiënten al aangetaste lymfeklieren in de oksel zijn.

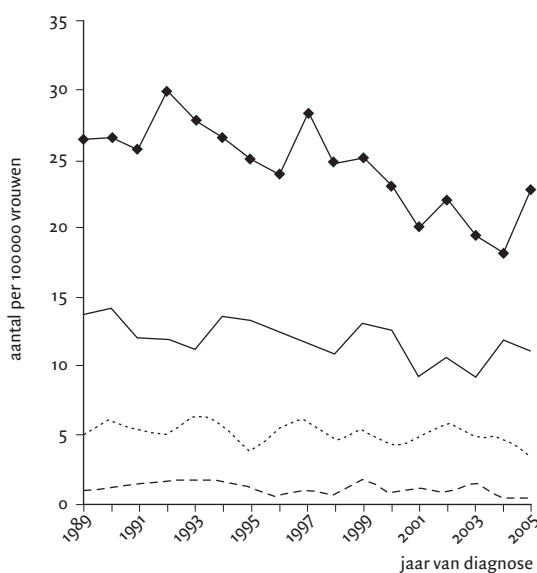
#### MAMMASPARENDE VERSUS ABLATIEVE CHIRURGIE

Een van de eerste keuzen die de patiënte en haar behandelars na de diagnose 'mammacarcinoom' maken, heeft betrekking op de lokale behandeling. Kiezen zij voor mamma-

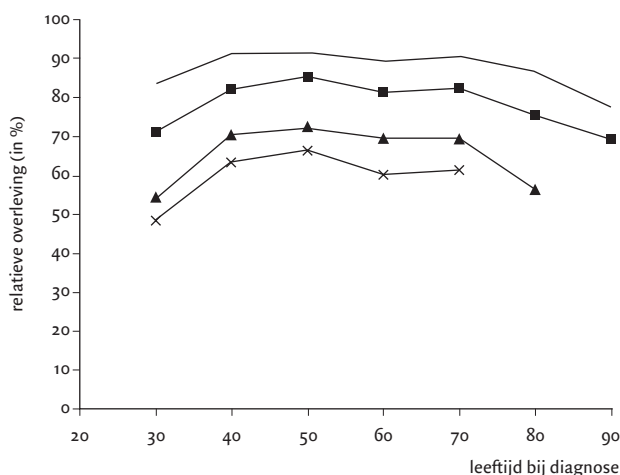
ablatieve of voor mammasparende therapie? Aanvullende bestraling van de borst is een standaardonderdeel van de borstsparende behandeling, terwijl dit na een ablatieve therapie alleen op indicatie nodig is, bijvoorbeeld bij een grote primaire tumor. Opvallend zijn de grote verschillen binnen de diverse regio's in Nederland met in de periode 1990-2001 een variatie in toepassing van borstsparende behandeling van 39 tot 74% bij T1-2No-1-tumoren.<sup>12</sup>

**Lokaal recidief.** Een lokaal recidief in de borst of de thoraxwand en een regionaal recidief in borstgerelateerde lymfeklierregio's verslechteren de overlevingskansen van patiënten aanzienlijk.<sup>13</sup> De Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group stelt in een overzicht van 42.000 voor mammacarcinoom behandelde patiënten dat men met elke 4 vermeden locoregionale recidieven 1 overlijden gerelateerd aan mammacarcinoom kan voorkómen over een periode van 15 jaar.<sup>14</sup> De biologische verklaring kan zijn dat een deel van de recidieven de tijd en de gelegenheid krijgt om te metastaseren en daarmee bijdraagt aan een slechtere overleving.

De 10-jaarskansen op een recidief in de borst na borstsparende behandeling en op een recidief in de thoraxwand na ablatieve therapie ontlopen elkaar niet veel en blijven in de recentste onderzoeken voor beide groepen onder de 10%.<sup>14-15</sup> Een uitzondering ten nadele van de borstsparende behandeling geldt in dezen voor de patiënten onder de 40 jaar. Bij hen bedraagt de kans op een recidief in de borst na 10 jaar 10-20%,<sup>15-17</sup> terwijl de kans op een thoraxwandrecidief na ablatie onder de 10% blijft. Het is tot op heden on-



FIGUUR 2. Mortaliteit door mammacarcinoom in Nederland: leeftijdsspecifieke trends in de periode 1989-2005: (---) 25-29 jaar; (.....) 30-34 jaar; (—) 35-39 jaar; (—◆—) 40-44 jaar (bron: Centraal Bureau voor de Statistiek).



FIGUUR 3. Relatieve overleving van patiënten bij wie mammacarcinoom werd gediagnosticeerd in 1990-2002, uitgesplitst naar leeftijd bij diagnose (middelpunt van het 10-jaarsinterval) en tijd sinds de diagnose: (—) 3-jaarsoverleving; (—■—) 5-jaarsoverleving; (—▲—) 10-jaarsoverleving; (—×—) 15-jaarsoverleving (bron: Integraal Kankercentrum Zuid). De relatieve overleving is een benadering voor de ziektespecifieke overleving, waarbij wordt gecorrigeerd voor de levensverwachting in de algemene bevolking, die op 100% wordt gesteld.

duidelijk waarom juist bij jonge vrouwen de lokale controle na borstsparende behandeling slechter is dan na ablatie.<sup>18</sup>

Het hoge risico op lokaal recidief is voor sommige behandelaars een reden om terughoudend te zijn tegenover borstsparende behandeling bij jonge vrouwen. Uit diverse studies, waaronder ook een recent Nederlands onderzoek, blijkt dit risico echter sterk te worden teruggebracht door het toevoegen van systemische therapie.<sup>19, 20</sup> Behandeling met chemotherapie of hormonale therapie reduceert de kans op een ipsilateraal recidief en tevens de kans op het ontstaan van een contralaterale borsttumor zeer aanzienlijk. In het Nederlandse onderzoek bij 758 patiënten van 40 jaar of jonger was de kans op een recidief in de borst na 10 jaar meer dan 20% zonder systemische therapie en 10% met systemische therapie.<sup>19</sup> Dit is slechts enkele procenten hoger dan na ablatieve chirurgie met systemische therapie, al dan niet aangevuld met locoregionale radiotherapie.<sup>14</sup> Hiermee is het verschil in recidiefkans dermate klein geworden dat bij een jonge patiënte bij wie vaststaat dat zij systemisch zal worden nabehandeld, borstsparende behandeling is te overwegen.

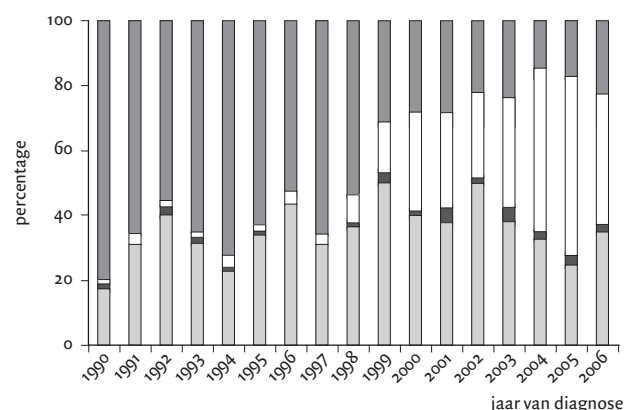
**Erfelijk mammacarcinoom.** Een bewezen aanwezigheid van een BRCA1/BRCA2-genmutatie vormt op zich geen absolute contra-indicatie voor borstsparende behandeling. De recidiefpercentages in de behandelde borst zijn bij gendraagsters tot 10 jaar na borstsparende behandeling niet hoger

dan bij niet-gendraagsters. Wel is er een tot 10 maal zo hoge kans gevonden op het ontstaan van een contralateraal mammacarcinoom bij patiënten met een BRCA1/BRCA2-genmutatie.<sup>21</sup> Deze kans wordt aanzienlijk kleiner na ovariëctomie en het toepassen van chemopreventie met bijvoorbeeld tamoxifen, maar blijft verhoogd ten opzichte van de kans bij niet-draagsters.<sup>21</sup> Ook blijft de vraag of er meer dan 10 jaar na borstsparende behandeling bij draagsters niet meer nieuwe mammacarcinomen in de ipsilaterale borst zullen ontstaan dan bij niet-draagsters.

#### AANVULLENDE SYSTEMISCHE BEHANDELING

Zoals wij in het voorgaande uiteengezet hebben, is het mammacarcinoom op jongere leeftijd agressiever; bovendien resulteert het vaker in een grotere primaire tumor, een tumor met een slechtere differentiatiegraad, en met een of meer positieve oksellymfeklieren bij de initiële diagnose. Vanwege deze kenmerken krijgt volgens gegevens van het Integraal Kankercentrum Zuid inmiddels ongeveer 80% van alle patiënten jonger dan 40 jaar naast de locoregionale ook systemische therapie (figuur 4). De systemische therapie kan bestaan uit chemotherapie, al dan niet met trastuzumab indien er sprake is van overmaat aan het eiwit genaamd humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2-positieve tumor) en endocriene therapie indien het een hormoonreceptorpositieve tumor betreft.

**Adjuvante chemotherapie.** Behandeling met tenminste 6 kuren antracycline bevattende chemotherapie reduceert de relatieve kans op overlijden aan mammacarcinoom met circa 38% per jaar voor vrouwen jonger dan 50 jaar.<sup>14</sup> Toevoe-



FIGUUR 4. Toepassing van adjuvante systemische therapie bij vrouwen < 40 jaar met een operabel mammacarcinoom, en met tumornegatieve of -positieve lymfeklieren in de oksel, in de regio van het Integraal Kankercentrum Zuid: (□) chemotherapie; (■) hormonale therapie; (▨) combinatie van chemotherapie en hormonale therapie; (■) geen systemische therapie.

gen van een cytostaticum uit de groep van de taxanen aan antracycline bevattende chemotherapie resulteert bij vooral patiënten met prognostisch ongunstig mammacarcinoom in een verdere verbetering van de overleving en de ziektevrije overleving. In een recente meta-analyse was er een verbetering van de overleving van 3% en een verbetering van de ziektevrije overleving van 5% na 5 jaar.<sup>22</sup>

**Adjuvant gebruik van trastuzumab.** Bij patiënten met een HER2-positieve tumor geeft de toevoeging van trastuzumab aan chemotherapie een verdere 40-50% relatieve afname in sterfte. Op dit moment zijn er nog onvoldoende gegevens bekend wat betreft de effectiviteit van trastuzumab zonder chemotherapie. Ook is er nog onduidelijkheid over de optimale behandelduur en het tijdstip in de adjuvante behandeling waarop het middel het best kan worden ingezet.

**Adjuvante endocriene therapie.** Endocriene therapie leidt bij een hormoongevoelig mammacarcinoom tot een afname van een derde van het risico op overlijden.<sup>14</sup> Adjuvante endocriene therapie voor premenopauzale vrouwen met een hormoongevoelig mammacarcinoom bestaat uit tamoxifen gedurende 5 jaar of de combinatie van tamoxifen met ovariële ablatie; deze kan operatief plaatsvinden of met een luteïniserend-hormoon-‘releasing’-hormoon(LHRH)-agonist gedurende 2-5 jaar.<sup>23</sup> Indien een patiënte door bijvoorbeeld een ovariëctomie met zekerheid postmenopauzaal is geworden, kan men ook kiezen voor hormonale therapie met een aromataseremmer. Na 5 jaar behandeling met tamoxifen wordt bij hoogrisicopatiënten minimaal 2 jaar voortgezette behandeling met een aromataseremmer geadviseerd.

**Absolute winst van adjuvante systemische therapie.** De grootte van de absolute reductie van de kans op sterfte en tumorrecidivering hangt af van het daadwerkelijke risico op optreden ervan. Met een op uitkomsten van literatuurgegevens gebaseerde rekenmodule op de website van ‘Adjuvant!’ (www.adjuvantonline.com) kunnen deze absolute kansen berekend worden. Dit kan de individuele patiënt helpen om tot een weloverwogen besluit te komen (tabel).

**Toxiciteit op lange termijn specifiek voor jonge vrouwen met mammacarcinoom.** Voor de patiënt is het van belang om het voordeel van systemische therapie in termen van winst in overleving af te kunnen zetten tegen de risico’s van lange-termijntoxiciteit. Voorlichting voorafgaand aan de systemische therapie en tijdens de controles nadien blijkt essentieel voor de kwaliteit van leven.<sup>24</sup>

Chronische vermoeidheid is vooral bij jongere patiënten een veelgenoemde klacht die van invloed kan zijn op werkhervatting, participatie in gezin en andere sociale activiteiten. Voor de jonge patiëntengroep speelt daarnaast het risico van premature postmenopauze, met daaraan gerelateerde klachten,<sup>25</sup> evenals een verhoogd risico op osteoporose en ongewenste infertiliteit.

**Osteoporose.** Vroegtijdige menopauze (< 45 jaar) leidt tot een forse afname van de botdichtheid gedurende de eerste

Rekenvoorbeeld van de absolute reductie van de kans op sterfte aan mammacarcinoom en terugkeer van de ziekte onder invloed van adjuvante systemische therapie, gebaseerd op ‘Adjuvant!’ (www.adjuvantonline.com).

**Casus.** Een vrouw van 36 jaar heeft een 2,5 cm groot, slecht gedifferentieerd, hormoongevoelig, lymfekliernegatief mammacarcinoom. Zonder aanvullende systemische therapie heeft zij een risico van ongeveer 45% op terugkeer van de ziekte binnen 10 jaar (metastasen op afstand, een locoregionaal recidief of beide) met een kans op sterfte aan mammacarcinoom van ongeveer 24%. In absolute zin is de winst van antracycline bevattende chemotherapie op terugkeer van ziekte dan in te schatten op 19% (dat wil zeggen dat de kans op terugkeer is 45% – 19% = 26%), de winst van hormonale therapie op 15%, en van de combinatie op 28%. Voor de overleving betekent dit een winst na 10 jaar van respectievelijk 7 (dat wil zeggen dat de overleving uitkomt op 76% + 7% = 83%), 10 en 14%.

Nota bene: voor patiënten met een ongunstiger mammacarcinoom, dat wil zeggen met een jongere leeftijd, een grotere tumor, een humane-epidermale-groefactorreceptor-2(HER2)-positieve tumor of met lymfeklierpositieve ziekte, is de sterfte hoger en daarmee ook de winst van systemische therapie hoger: een extra 5-10% winst na 10 jaar.

jaren, en wel met 4-10%.<sup>26</sup> Patiënten met een verhoogd risico op osteoporose, zoals veroorzaakt door premature menopauze, dient men te adviseren dat zij voldoende lichaamsbeweging nemen en adequate hoeveelheden calcium en vitamine D innemen. Daarnaast komen zij in aanmerking voor jaarlijkse controle van de botdichtheid door middel van een ‘dual-energy X-ray’-absorptiometrie(DEXA)-scan, en als osteoporose wordt vastgesteld voor behandeling met bisfosfonaten.

**Fertiliteit en zwangerschapswens na mammacarcinoom.** De kans dat patiënte in de menopauze komt, hangt direct samen met de soort chemotherapie en de leeftijd van de vrouw. Met de huidige chemotherapieschema’s is die kans onder de 30 jaar ongeveer 20%, van 30-40 jaar 40% en boven het 40e jaar 60% of hoger.<sup>27</sup> Er zijn aanwijzingen dat toevoeging van een LHRH-agonist aan de chemotherapie de eierstokfunctie beschermt.<sup>28</sup>

De afgelopen jaren is de duur van aanvullende endocriene therapie bij hormoongevoelige borsttumoren verlengd van 2 jaar naar tenminste 5 jaar. Door deze lange duur van therapie gaat de leeftijd van de vrouw meespelen bij een eventuele kindrewens. Soms wordt ervoor gekozen om de endocriene therapie tijdelijk te onderbreken voor de duur van de zwangerschap om deze nadien weer te hervatten.

Uit zowel cohortonderzoeken als patiënt-controlestudies blijkt spontane zwangerschap op zichzelf geen verhoogd risico op recidief van de ziekte te geven.<sup>29-31</sup> Voorzichtigheid bij de interpretatie is hier op zijn plaats vanwege het risico van bias dat vrouwen met een gunstigere prognose vaker voor zwangerschap kiezen dan vrouwen met minder gunstige tumorkenmerken.<sup>27</sup> Belangrijk is nog op te merken dat de kans op een miskraam hoger is na eerdere



chemotherapie, maar dat er geen aanwijzingen zijn voor toename in aangeboren afwijkingen bij het kind.<sup>32</sup>

Toekomstige zwangerschapswens kan veilig worden gesteld door een versnelde ivf-procedure met invriezen van enkele embryo's, voorafgaand aan de chemotherapie, en in de nabije toekomst mogelijk door cryopreservatie van ovariumweefsel.

**Cardiotoxiciteit.** Het gebruik van antracyclinen en trastuzumab kan klinisch relevante hartschade veroorzaken. De hartspierschade door antracyclinen is dosisgerelateerd en irreversibel. De schade door trastuzumab alleen is meer reversibel van aard, maar door combinatie met antracyclinen kan deze leiden tot de irreversibele, met antracycline samenhangende toxiciteit.

Stringente controle van de hartfunctie en tijdige interventie bij verslechtering leidt in de praktijk bij minder dan 5% van de patiënten tot decompensatio cordis.

## CONCLUSIE

Bij jonge vrouwen is na adequate operatieve behandeling, radiotherapie en systemische behandeling een 10-jaarskans op lokaal recidief na borstsparende behandeling van 10% of lager haalbaar; alleen de jonge leeftijd vormt geen absolute contra-indicatie voor deze behandeling. Jonge vrouwen worden tegenwoordig vaker systemisch behandeld. Dit heeft de prognose aanzienlijk verbeterd, maar gaat gepaard met specifieke toxiciteit. De veelheid en de complexiteit van de te maken behandelkeuzen met daarbij de dilemma's rondom de toxiciteit vragen om extra begeleiding en raadpleging van deskundigen met expertise over en affiniteit met deze problematiek.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 28 april 2008

## Literatuur

- Oldenburg RA, Meijers-Heijboer H, Cornelisse CJ, Devilee P. Genetic susceptibility for breast cancer: how many more genes to be found? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;63:125-49.
- De Sanjosé S, Leóné M, Bézé V, Izquierdo A, Font R, Brunet JM, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in young breast cancer patients. *Int J Cancer*. 2003;106:588-93.
- Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature*. 2007;447:1087-93.
- Xue F, Michels KB. Intrauterine factors and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Lancet Oncol*. 2007;8:1088-100.
- Trichopoulos D. Hypothesis: does breast cancer originate in utero? *Lancet*. 1990;335:939-40.
- Michels KB, Terry KL, Willett WC. Longitudinal study on the role of body size in premenopausal breast cancer. *Arch Intern Med*. 2006;166:2395-402.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996;347:1713-27.
- Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83,000 women with breast cancer from 16 countries. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 2004;363:1007-16.
- Siesling S, Aa MA van der, Coebergh JW, Pukkala E. Time-space trends in cancer incidence in the Netherlands in 1989-2003. Working Group of the Netherlands Cancer Registry. *Int J Cancer*. 2008;122:2106-14.
- Adami HO, Malke B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med*. 1986;315:559-63.
- Louwman WJ, Voogd AC, Dijck JA van, Nieuwenhuijzen GA, Ribot J, Puijff JF, et al. On the rising trends of incidence and prognosis for breast cancer patients diagnosed 1975-2004: a long-term population-based study in southeastern Netherlands. *Cancer Causes Control*. 2008;19:97-106.
- Siesling S, Poll-Franse LV van de, Jobsen JJ, Repelaer van Driel OJ, Voogd AC. Explanatory factors for variation in the use of breast conserving surgery and radiotherapy in the Netherlands, 1990-2001. *Breast*. 2007;16:606-14.
- Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356:2399-405.
- Early breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717.
- Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Breast Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:1688-97.
- Bock GH de, Hage JA van der, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, Velde CJ van de. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer*. 2006;42:351-6.
- Elkhuizen PH, Vijver MJ van de, Hermans J, Zonderland HM, Velde CJ van de, Leer JW. Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40:859-67.
- Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JC, Jager JJ, et al. Can patient-, treatment- and pathology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients? EORTC Radiotherapy, Breast Cancer Groups. *Eur J Cancer*. 2003;39:932-44.
- Leest M van der, Evers L, Sangen MJ van der, Poortmans PM, Poll-Franse LV van de, Vulto AJ, et al. The safety of breast-conserving therapy in patients with breast cancer aged < or = 40 years. *Cancer*. 2007;109:1957-64.
- Buchholz TA, Tucker SL, Erwin J, Mathur D, Strom EA, McNeese MD, et al. Impact of systemic treatment on local control for patients with lymph node-negative breast cancer treated with breast-conservation therapy. *J Clin Oncol*. 2001;19:2240-6.
- Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, Ben-David MA, Friedman E, Solin LJ, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:2437-43.
- De Laurentiis M, Cancellato G, d'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008;26:44-53.

- 23 Cuzick J, Ambrosiine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group. *Lancet*. 2007;369:1711-23.
- 24 Thewes B, Meiser B, Taylor A, Phillips KA, Pendlebury S, Capp A, et al. Fertility- and menopause-related information needs of younger women with a diagnosis of early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:5155-65.
- 25 Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JH. Symptoms and treatment in cancer therapy-induced early menopause. *Oncologist*. 2006;11:641-54.
- 26 Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Grampp S, Kaesmann H, Schmid M, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group*. *J Clin Oncol*. 2007;25:820-8.
- 27 Del Mastro L, Catzeddu T, Venturini M. Infertility and pregnancy after breast cancer: current knowledge and future perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2006;32:417-22.
- 28 Recchia F, Saggio G, Amiconi G, di Blasio A, Cesta A, Candeloro G, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer*. 2006;106:514-23.
- 29 Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ*. 2007;334:194.
- 30 Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Marini G, Lindtner J, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:1671-5.
- 31 Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet*. 1997;350:319-22.
- 32 Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol*. 2005;23:4192-7.

---

### Abstract

#### Breast cancer in young women: epidemiology and treatment dilemmas

- The incidence of breast cancer in the Netherlands in women under 40 years has been more or less stable for the last 2 decades, while the mortality rate has decreased in the same period.
- Breast cancer in young women generally has a worse prognosis than in older women.
- Systemic therapy reduces the risk of locoregional relapse after breast-conserving therapy from approximately 2% to less than 1% on an annual basis.
- Breast-conserving therapy therefore seems to be a safe option in young women who have consented beforehand to receive adjuvant systemic therapy.
- According to current treatment guidelines, adjuvant systemic therapy will be offered to approximately 80% of young breast cancer patients.
- The risk of premature postmenopausal symptoms, osteoporosis and unwanted infertility are, however, disadvantages of adjuvant chemotherapy and hormonal therapy.
- This specific treatment-related toxicity in young breast cancer patients requires support by experts with endowments for these specific issues.

*Ned Tijdschr Geneesk*. 2008;152:2495-500